

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/073153 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/00836

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. März 2002 (08.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 11 458.3 9. März 2001 (09.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GUMBRECHT, Walter [DE/DE]; In der Röte 1, 91074 Herzogenaurach (DE). STANZEL, Manfred [DE/DE]; Taunusstr. 100, 91056 Erlangen (DE). WOSSLER, Manfred [DE/DE]; Aidenbachstr. 142a, 81479 München (DE). ZAPF, Jörg [DE/DE]; Dalandstr. 1, 81927 München (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT; Postfach 22 16 34, 80506 München (DE).

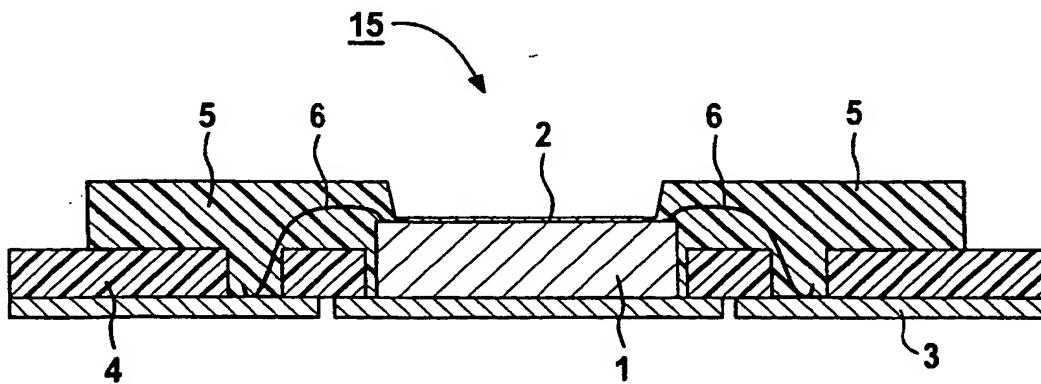
(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MODULE FOR AN ANALYSIS DEVICE, APPLICATOR AS AN EXCHANGE PART OF THE ANALYSIS DEVICE AND ANALYSIS DEVICE ASSOCIATED THEREWITH

(54) Bezeichnung: MODUL FÜR EINE ANALYSEEINRICHTUNG, APPLIKATOR ALS AUSTAUSCHTEIL DER ANALYSEEINRICHTUNG UND ZUGEHÖRIGE ANALYSEEINRICHTUNG



WO 02/073153 A2

(57) Abstract: The invention relates to an analysis device especially an analysis device used in biochemical analyses comprising a sensor-chip in a first housing, wherein the sensor-chip is part of a module consisting of a chip support, a chip and electric contacts between the chip and the chip support. The chip (1) is encapsulated (5) in such a way that the electric contacts (3, 3', ..., 3VIII) are insulated and the sensitive surface (2) of the sensor-chip (1) remains accessible for a fluid. The module (15) and the first housing form an exchangeable applicator (10, 20, 60) which is inserted into a second housing (80) with an evaluation unit for analysis of and for reading the measured data. The applicator is advantageously designed as a chip card (10) and integrated into the microfluidic components and/or functions.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten CA, JP, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Bei einem Analysegerät, insbesondere zur dezentralen biochemischen Analytik, mit einem Sensor-Chip in einem ersten Gehäuse, ist der Sensor-Chip Teil eines Moduls, bestehend aus Chipträger, Chip und elektrischen Kontakten zwischen Chip und Chipträger. Eine Verkapselung (5) des Chips (1) ist derart gestaltet, dass die elektrischen Kontakte (3, 3', ..., 3VIII) isoliert sind, die sensitive Fläche (2) des Sensor-Chips (1) aber für ein Fluid zugänglich bleibt. Modul (15) und ein erstes Gehäuse bilden einen austauschbaren Applikator (10, 20, 60), der zur Analyse und zum Auslesen der Messdaten in ein zweites Gehäuse (80) mit Auswerteeinheit einschiebbar ist. Der Applikator ist vorteilhafterweise nach Art einer Chipkarte (10), in die mikrofluidische Komponenten und/oder Funktionen integriert sind, ausgebildet.

Beschreibung

Modul für eine Analyseeinrichtung, Applikator als Austauschteil der Analyseeinrichtung und zugehörige Analyseeinrichtung

5

Die Erfindung bezieht sich auf ein Modul für eine Analyseeinrichtung, insbesondere zur dezentralen biochemischen Analytik, mit einem Sensor-Chip in einem ersten Gehäuse. Daneben bezieht sich die Erfindung auch auf einen Applikator als Austauschteil der Analyseeinrichtung und die zugehörige Analyse-
10 einrichtung.

Die Mikrosensorik und die Mikrosystemtechnik haben in den letzten 20 Jahren auf der technologischen Plattform der Mikroelektronik eine stürmische Entwicklung durchlaufen. Dabei haben alle technisch-naturwissenschaftlichen Disziplinen ihre jeweiligen Beiträge eingebracht und ein breites Spektrum von Sensoren und Systemen zwischen Physik und Mikrobiologie geschaffen.

20

Während jedoch physikalische Konzepte, wie z.B. Druck- und Beschleunigungs-Sensoren/-Systeme, die produktionstechnische Umsetzung und erfolgreiche Markteinführung durchlaufen haben, sind die meisten chemisch-biologischen Entwicklungen nicht über das Labormuster-Stadium hinausgekommen. Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die Tatsache, dass chemisch-biologische Systeme mikrofluidische Komponenten benötigen, die per Definition zunächst einmal nicht kompatibel mit der Mikroelektronik sind, da die klassischen mikroelektronischen Komponenten hermetisch in ein Gehäuse eingeschlossen werden, um einen „stofflichen“ Kontakt mit der Umwelt zu vermeiden. So sind praktisch alle chemisch-biologischen Sensoren/Sensor-Systeme von der Entwicklung einer speziellen Gehäusetechnik abhängig.

35

In wenigen Fällen sind mikroelektronik-kompatible Gehäuse-Lösungen bis zur Markteinführung entwickelt worden, z.B. bei

i-STAT Corporation, 303A College Road East, Princeton, New Jersey 08540. Eine diesbezügliche Vorrichtung ist in der US 5 096 669 A beschrieben: Ein oder mehrere Si-Chips besitzen sensitiven Flächen mit chemischen Sensoren sowie Kontaktflächen zur elektrischen Verbindung mit dem Auslesegerät. Die Chips sind derart in einem Gehäuse montiert, dass große Teile der Chip-Flächen zum Abdichten eines Durchflusskanals verwendet werden, sowie große Kontaktflächen zur elektrischen Kontaktierung von außerhalb des Gehäuses zugänglich sind. So mit wird ein Großteil der kostbaren Si-Chipfläche verschwendet. Außerdem befindet sich die elektrische Kontaktierung im Gehäuse auf der selben Seite wie die sensitiven Flächen des Chips, was eine sichere Trennung der elektrischen Kontaktierung von der Fluidik erschwert.

Weiterhin wird in Dirks, G. et al. „Development of a disposable biosensor chipcard system“, Sens. Technol. Neth., Proc. Dutch Sens. Conf, 3rd (1988), S. 207 bis 212, ein Messsystem für biomedizinische Anwendungen beschrieben, bei dem eine sogenannte Chipkarte aus einem Flachbehälter mit mehreren Kavitätten und einem System von Flüssigkeitskanälen realisiert wird, wobei in das Kanalsystem ein ISFET eingebracht ist, der als Sensor dient. Bei diesem System geht es insbesondere darum, aus separaten Behältern eine Messflüssigkeit einerseits und eine Kalibrier- bzw. Reagenzflüssigkeit zum Sensor separat zuzuführen. Des Weiteren werden in der Monographie Lange-reis, G.R. „An integrated sensor system for monitoring washing process, ISBN 90, Systeme mit Sensoren beschrieben, bei denen es um die Integration von Sensoren, deren Signale elektrisch abgegriffen werden, in Fluidikeinrichtungen geht. Aufgrund der hohen Entwicklungs- und Fertigungskosten bei vergleichsweise niedrigen Stückzahlen von chemisch-biologischen Systemen ist die Marktdurchdringung dieser Produkte problematisch.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, Verbesserungen vorzuschlagen, durch die bei obigen Geräten eine erfolgreiche Markteinführung möglich erscheint.

5 Die Aufgabe ist bezüglich des Moduls erfindungsgemäß durch die Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst. Ein Applikator als Austauschteil der Analyseeinrichtung, der eine solches Modul enthält, ist Gegenstand des Patentanspruches 11. Eine mit einem erfindungsgemäßen Modul und dem angegebenen Applikator arbeitende Analyseeinrichtung ist Gegenstand des Patentanspruches 21. Vorteilhafte Weiterbildungen des Moduls, des Applikators bzw. der zugehörigen Analyseeinrichtung und insbesondere deren Verwendung sind in den jeweils abhängigen Ansprüchen angegeben.

15

Beim erfindungsgemäßen Modul ist besonders vorteilhaft, dass der Chipträger dünn und eine Stärke von < 100 µm hat. Bei Dicken von ca. 50 µm Metall in Verbindung mit ca. 100 µm Kunststoff ergibt sich eine beachtliche Volumen-/Material-Einsparung. Aufgrund der dünnen Ausbildung des Chipträgers und des geeigneten Materials, wie z.B. vergoldeten Kupferschichten, ergeben sich nur geringe Massen und somit geringe Wärmekapazitäten, so dass in Verbindung mit der guten Wärmeleitfähigkeit von Silizium und beispielsweise einer ca. 50 µm dicken Kupfer/Gold-Schicht ein sehr gutes dynamisches Temperatur-Verhalten resultiert. Die Verarbeitung des Chipträgers erfolgt auf einem Band, das von Rolle zu Rolle transportiert wird („reel to reel“-Prozess), wobei vorteilhafterweise die elektrischen Kontaktierungen auf der Rückseite angeordnet werden können.

Bei der Verkapselung des Chipträgers im Modul können sowohl aus der Mikroelektronik bekannte Materialien als auch Materialien mit besonderen Eigenschaften, wie z.B. elastische Polymere, verwendet werden. Es sind Bonddrähte vorhanden, die einen flachen Loop bilden, wobei die Kontakte für die Bonddrähte im Bereich der Ecken der Chips angeordnet werden können.

Nach erfolgter Montage, Drahtbondung und Verkapselung der Chips auf dem Band können mittels „reel to reel“ -Technik die sensiblen Flächen der Chips mit chemisch/biochemischen Substanzen, vorteilhaft aus flüssiger Phase, beschichtet werden.

5 Die Verkapselung des einzelnen Moduls ergibt in Kombination mit dem zugehörigen Applikator besonders günstige Eigenschaften.

Mit dem erfindungsgemäßen Modul lässt sich ein System schaffen, das insbesondere für dezentrale Anwendungen geeignet ist. Das Modul realisiert mit dem kompakten ersten Gehäuse einen Applikator als dezentral verwendbare Messeinheit. Zur Durchführung der Analyse und zum Auslesen der Messwerte kann der Applikator in ein zweites Gehäuse mit Auswerteeinheit 15 eingebracht werden.

Bei der Erfindung ist der Applikator mit erstem Gehäuse und darin integriertem Modul vorteilhafterweise nach Art einer Chipkarte ausgebildet. Eine solche Chipkarte kann zusammen 20 mit dem zweiten Gehäuse eine vielseitig einsetzbare Analyseinrichtung bilden. Insbesondere kann eine derartige Analyseinrichtung für das Screening von Körperflüssigkeiten, beispielsweise für dezentrale Blutgas-Messungen oder Speicheluntersuchungen, verwendet werden. Aber auch andere Anwendungen 25 in der biochemischen Analytik sind realisierbar.

Eine weitere vorteilhafte Anwendungsmöglichkeit der Erfindung ist die Amplifikation von DNA/RNA (Desoxyribonukleinsäure/Ribonukleinsäure)-Proben mittels der exponentiellen Vervielfältigungs-Methode bei der sog. PCR (Polymer Chain Reaction), 30 d.h. der sog. Polymerase-Kettenreaktion-Methode. Dazu muss die Probenflüssigkeit 20 bis 40 mal zwischen zwei Temperaturen, typischerweise zwischen 40°C und 95°C, zyklisiert werden. Bei dieser Methode ist die Geschwindigkeit der Zyklisierungen entscheidend. Nach dem Stand der Technik ist der Abkühlungsprozess geschwindigkeitsbestimmend.

Für die Praxis kommt als Applikator eine besonders vorteilhafte Ausführungsform, nämlich die Chip-Karte, in Betracht. Bei der Chipkarte ist der Si-Chip auf dem Träger, der - wie bereits erwähnt - aus einer nur etwa 50 µm dicken, vergoldeten Kupferschicht realisiert ist, montiert. Dabei handelt es sich um das mittlere Metall-Feld von bekannten Chipkarten-Modulen, das für elektrische Kontaktierungen im Karten-Lesegerät dort nicht benutzt wird. Dieses freie Feld kann somit im Kartenlesegerät, das als Auswertegerät dient, genutzt werden, um insbesondere ein Kühllement, z.B. einen Peltierkühler, an die entsprechende Stelle der Chipkarte zu kontaktieren. Aufgrund der Platzierung un des 50µm dicken metallischer Kontaktes zum Chip ist somit ein effizienter Wärmeübergang möglich, so dass eine definierte Temperatur sehr schnell einstellbar ist.

Besonders vorteilhaft ist bei der Erfindung, dass sich das Gehäusekonzept zur Realisierung der Mikrofluidik so weit wie möglich an denen der klassischen Mikroelektronik orientiert. Dadurch sind die wesentlichen Voraussetzungen geschaffen, dass auch bei vergleichsweise niedrigen Stückzahlen Module mit chemisch-biologischen Sensoren bzw. dass derartige Sensor-Systeme kommerziellen Erfolg haben können.

Von letzteren Vorteilen abgesehen wird bei der Erfindung weiterhin berücksichtigt, dass das chemisch-biologische Sensorsystem insbesondere auch zur einmaligen Benutzung, d.h. als sog. Disposable, eingesetzt werden kann. Solche Anordnungen finden zunehmend Eingang in die Praxis.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Figurenbeschreibung von Ausführungsbeispielen anhand der Zeichnung in Verbindung mit den Patentansprüchen. Es zeigen jeweils in schematischer Darstellung

35

Figur 1 den Schnitt durch ein Chip-Modul mit Draht-Bond-Technologie,

Figur 2 den Schnitt durch ein Chip-Modul mit Flip-Chip-Technologie,
Figur 3 die Draufsicht auf ein Chipkarten-Kontaktierungsfeldes mit einzelnen Kontaktierungen,
5 Figur 4 die Draufsicht auf den Chip-Sensor mit sensitiver Fläche,
Figur 4A eine vergrößerte Draufsicht auf die frei liegende sensitive Fläche des Chips in Figur 4 bei Verwendung des Sensors für biochemische Anwendungen,
10 Figur 5 eine detaillierte, maßstäbliche Darstellung einer Chip-Karte für den Einbau eines Moduls mit Draht-Bond-Technologie,
Figur 6 eine entsprechende Darstellung wie Figur 5 für den Einbau eines Moduls mit Flip-Chip-Technologie und
15 wiederverwendbarer Durchfluss-Ankopplung,
Figur 7 einen Schnitt einer Kombination eines Moduls und einem Applikator zum Einschieben in ein Auslesegerät und
Figur 8 die Draufsicht von oben bzw. ein Schnitt der Anordnung von Figur 7.
20

In den Figuren haben gleiche bzw. gleichwirkende Teile gleiche bzw. sich entsprechende Bezugszeichen. Die Figuren, insbesondere Figur 1 und Figur 2, werden teilweise gemeinsam beschrieben.
25

Die Chipkarten-Technologie ist ein bekanntes, weitverbreitetes sowie äußerst kostengünstiges Gehäusekonzept in der Mikroelektronik. Dabei wird ein Mikro-Silizium-Chip, der zuvor auf Waferebene auf ca. 180 μm dünngeschliffen wurde, auf ein Trägerband, das aus vergoldetem, vorgestanztem Kupferband besteht und eventuell mit einem Kunststoff-Band verstärkt ist, geklebt. Nach einer Standard-Drahtbondung wird der Chip samt Drähte mit einem Polymer verkapselt. Eine kommerziell erhältliche Standard-Plastikkarte. (Materialien: PVC, PET, PC; Maße: ca. 85 x 54 x 0,8 mm^3) wird zur Aufnahme des Chip-Träger-35 Moduls an einer definierten Stelle auf Modulgröße „ca.
35

13 x 12 x 0,4 mm³) ausgefräst, so dass nach Ausstanzen des Moduls aus dem Trägerband dieses in die Ausfräzung eingeklebt werden kann.

5 In Figur 1 ist ein Chip-Modul 15 mit Sensor-Chip 1 in Draht-Bond-Technologie schematisch dargestellt. Das Modul besteht aus dem eigentlichen Chip 1 mit einer sensitiven Fläche 2 auf der Oberseite, wobei der Chip 1 rückseitig auf einem Trägerband 3 aus Kupfer, das gegebenenfalls vergoldet ist, aufgebracht ist. Auf dem Trägerband 3 mit flächenartigen Kontaktbereichen 3', 3'', ... befinden sich Elemente 4 aus Kunststoff, die insbesondere die isolierten Kontaktierungsflächen 3', 3'', ... mechanisch zusammenhalten. In einer ähnlichen Formation werden Silizium-Mikro-Chips, wie z.B. Mikrocontroller oder Datenspeicher, bisher bereits in Massenfertigung konfektioniert, so dass sie äußerst preiswert sind.

Bei dem in Figur 1 aufgebauten Chip-Modul 15 ist eine Verkapselung 5 vorhanden, in der Bonddrähte 6, 6', ... zum Kontaktieren des Chips 1 eingegossen sind. Während beim Stand der Technik der Chip-Technologie mittels eines sog. „Glob Top's“ eine geschlossene, den gesamten Chip abdeckende Kunststoffumhüllung vorhanden ist, wird nunmehr die Verkapselung 5 flach mit zumindest annähernd planarer Oberfläche und Öffnung ausgeführt, da das gesamte Modul 15 beispielsweise in eine Chipkarte als Gehäuse eingebracht werden soll.

Um ein vollständiges Benetzen der sensitiven Chipfläche 2 bei Betriebsbedingungen der Analyseeinrichtung zu gewährleisten, 30 d.h. um das Einschließen von Luftblasen bei der Befüllung mit Flüssigkeiten zu vermeiden, ist es wichtig, dass das Verhältnis von Höhe der Verkapselung über der Oberkante des Chips 1 zum Durchmesser der sensitiven Fläche des Chips 1 etwa 1:5 nicht überschreitet bzw. typischerweise kleiner 200 µm ist. 35 Wie aus der maßstäblichen Figur 5 hervorgeht, sind 100 µm eine vorteilhafte Verkapselungshöhe über der Oberkante des Chips 1. Um die Fluidkanäle, beispielsweise die Zufluss- und

die Abflusskanäle 12, 13 in Figur 5, zuverlässig zum ersten Gehäuse abzudichten, muss die Verkapselung 5 eine definierte laterale Ausdehnung aufweisen. Eine Erweiterung der lateralen Ausdehnung der Verkapselung ist u.a. notwendig, wenn Zufluss 5 und Abfluss außerhalb der sensitiven Fläche des Chips 1 liegen sollen, um z.B. störende Einflüsse einer inhomogenen Strömung der Fluide zu vermeiden. Zufluss und Abfluss treffen dann im Bereich der Verkapselung auf das Sensor-Modul und können dort sicher abgedichtet werden.

10

In einer besonderen Ausführungsform weist die Verkapselung 5 einen Durchmesser von 10 mm sowie eine Aussparung für die sensitive Fläche 2 des Chips von 3 mm auf. In Kombination mit dem oben beschriebenen Verhältnis von Verkapselungshöhe zu 15 Durchmesser der sensitiven Fläche 2 wird ein gleichmäßiges Anströmen der sensitiven Fläche 2, d.h. parallel zur sensitiven Fläche des Chips, mit den Fluiden ermöglicht.

Die sensitive Fläche 2 des Chips ist vorzugsweise rund ausgebildet. Die Begrenzung der sensitiven Fläche 2 zur Verkapselung 5 kann z.B. mit einem phototechnisch strukturierten Polyimerring, wie er weiter unten in Figur 6 als PI(Polyimid)-Ring 27 beschrieben wird, realisiert werden.

Um das Verhältnis von sensitiver Fläche 2 zur Gesamtfläche des Chips 1 zu maximieren, ist die Form des Chips 1 vorzugsweise annähernd bzw. exakt quadratisch, wobei sich die elektrischen Kontakte des Chips 1 als sog. Bond-Pads 2' bis 2^{VII} im Bereich der Chippecken befinden, so dass die sensitive Fläche bis an die Chipkanten ausgedehnt werden kann, was sich aus Figur 4 ergibt. Bei einer Stärke der Metallisierung des Trägerbandes von 50 µm, einer Chipdicke von 180 µm und Verkapselungshöhe über dem Chip 1 von 100 µm ergibt sich eine Gesamtdicke des Moduls von etwa 330 µm. Damit werden die bekannten Chipmodul-Strukturen und -Dimensionierungen aus der Mikroelektronik auf die biochemische Analytik übertragen, was aufgrund der notwendigen Fluidikankopplung nicht trivial ist.

Bei einer Alternative zu Figur 1 ist gemäß Figur 2 der Chip 1 mit seiner sensitiven Fläche 2 nach unten hin orientiert. Der Sensor-Chip 1 ist in sog. Flip-Chip-Technologie mit mehreren 5 höckerartigen Kontakten 8, 8', ... auf dem Trägerband 3 mit seinen Kontaktbereichen 3^I, 3^{II}, ..., 3^{VIII} angeordnet, wobei das Trägerband in entsprechender Ausbildung wie in Figur 1 aus Kupfer mit gegebenenfalls einer Vergoldung besteht. Isolierungselemente 4 sind wiederum als mechanische Verbindungen 10 aus elektrisch isolierendem Kunststoff vorhanden, wobei eine Aussparung für die sensitive Fläche 2 des Sensor-Chips 1 vorhanden ist. Insgesamt wird in Figur 2 ein Chip-Modul 15' gebildet.

15 Durch die Ansichten von beiden Seiten des Moduls anhand der Figuren 3 und 4 wird die Funktionsweise des Chip-Moduls 15 bzw. 15' und insbesondere des eigentlichen Chips 1 verdeutlicht. Auf der elektrischen Kontaktseite 3, d.h. der Rückseite des Moduls 15 mit Sensor-Chip 1, sind Kontaktierungsfelder 20 3^I, ..., 3^{VIII} als einzelne Anschlüsse ersichtlich, die den üblichen Kontaktierungen für kartenintegrierbare Chips entsprechen. Auf der sensitiven Seite 2 des Chips 1 verlaufen gemäß Figur 4 die Drahtbondungen 6, 6', ... von den Bond-Pads 2^I bis 2^{VII} aus den Ecken des Chips 1 zu den Kontakten der 25 Kontaktierungsfelder 3^I, ... 3^{VIII}. Ersichtlich sind hier speziell sieben Kontakte 2^I, ... 2^{VII} auf der Chipfläche 2, was für viele Anwendungen hinreichend ist und nachfolgend für ein Beispiel beschrieben wird.

30 In Figur 4A sind auf der sensitiven Fläche 2 des Chips 1 eine Vielzahl von Mikrokavitäten 200 für die Durchführung von biochemischen Analysen angeordnet. Eine solche Anordnung wird beispielhaft in der älteren deutschen Patentanmeldung AZ 100 58 394.6-52 beschrieben, auf die ausdrücklich verwiesen wird, und dient zur Durchführung von biochemischen Messungen, beispielsweise bei der DNA-Analyse. Es sind mxn Elemente in Arrayform als Vielzahl von Kavitäten 200 zeilen- und 35

spaltenförmig angeordnet. Wesentlich ist dabei, dass biochemische Reaktionen bzw. Messungen gleichzeitig in den einzelnen Kavitäten 200 an der sensitiven Oberfläche des einzigen Chips 1 erfolgen können, ohne dass bei Zugabe von Substanzen 5 ein Übersprechen der Reaktionen aus einer ersten Kavität 200 in eine zweite Kavität 200' erfolgen kann.

Da die elektrochemischen Reaktionen bei einer Anordnung gemäß Figur 4 und 4A elektrisch beeinflusst bzw. unter Abfrage von 10 elektrischen Signalen erfolgt, sind auf dem Chip 1 mit sensitizer Oberfläche 2 bzw. den einzelnen sensitiven Elementen 200 diskrete elektrische Kontaktierungen angebracht, die mit 3^I bis 3^{VII} bezeichnet sind. Die Kontaktierungen bilden Eingänge für den elektrischen Messkreis. Beispielsweise sind 15 zwei Versorgungs-Spannungseingänge V_{dd} , V_{ss} , ein Eingang GND für Massepotential, ein Eingang für ein Clock-Signal, ein Eingang V_{in} für eine Steuerspannung und ein Eingang für ein Reset-Signal vorhanden. Weiterhin sind auf dem Chip 1 ein 20 Multiplexer 210, ein „Gray counter & decoder“ 215 und ein Verstärker 220 mittels Standard-Siliziumtechnik integriert. Das Messsignal wird am Ausgang 'out' erfasst, wobei bei einer Arrayanordnung mit der Vielzahl von Kavitäten als mxn Einzelsensoren ein Multiplexsignal erhalten wird, das beispielsweise mit einer Frequenz von 10 kHz ausgelesen wird.

25 Das auf einer einzigen Leitung 'out' ausgegebene Multiplexsignal besteht aus einem Muster von diskreten Spannungswerten, aus dem mittels eines De-Multiplexers in einem Auswertegerät die Einzelsensor-Signale gewonnen werden. Der in Figur 4A nicht dargestellte De-Multiplexer ist beispielsweise im Gehäuse 80 der Figur 7 bzw. 8 angeordnet.

In anderer Anordnung können statt einer Vielzahl von identischen Sensoren, wie die mxn Kavitäten 200 entsprechend Figur 35 4A, auch diskrete Sensoren vorhanden sein. Speziell für Anwendungen in der biomedizinischen Technik können solche Sensoren beispielsweise Sensoren für pO_2 und pCO_2 sein. Auch

weitere Sensoren können damit kombiniert werden. Die bei der Anordnung gemäß Figur 3 zur Verfügung stehenden acht Kontaktfelder reichen für Signalversorgung und Signalabnahme im Allgemeinen aus. Durch die Auftrennung von elektrischer Kontaktierung 5 und Fluid-Zutritt auf entgegengesetzte Seiten des Sensor-Moduls 15 wird im Gegensatz zur US 5 096 669 A eine sichere Trennung der elektrischen Kontaktierung von der Fluidik gewährleistet. Weiterhin wird ein problemloser Fluid-Zutritt zum Sensor-Modul ermöglicht. Durch eine kreisförmige 10 plane Oberfläche 100 der Verkapselung 5 aus Kunststoff mit vorteilhaft innerer kreisrunder Aussparung 101 auf dem Chip 1 wird eine sichere Isolation der Drahtbond-Kontaktierungen 6, 6' erreicht und gleichermaßen die sensitive Chipfläche 2 zentrisch freigehalten.

15

Die Herstellung der Sensor-Module findet in einem sog. „reel to reel“-Prozess als bekannte Technologie auf einem flexiblen Grundkörper statt. Im „reel to reel“-Prozess wird ein Trägerband verarbeitet, d.h. die Vorgänge a) Chipaufkleben, b) 20 Drahtbonden/Flip-Chip, c) Verkapseln werden automatisiert – was in Massenfertigung am Fließband erfolgen kann – bis zum fertigen Modul von Filmrolle zu Filmrolle verarbeitet. Anschließend werden die Module ausgestanzt und in die „ersten Gehäuse“ dicht eingebaut.

25

In Figur 5 und Figur 6 sind die beiden alternativen Anordnungen von in einem ersten Gehäuse eingebrachten Modulen mit Draht-Bond-Technologie einerseits und Flip-Chip-Technologie andererseits dargestellt. In beiden Fällen besteht die Anordnung jeweils im Wesentlichen aus einer Standard-Plastikkarte 30 10 bzw. 20 mit mikrofluidischen Komponenten und Funktionen, auf die weiter unten noch im Einzelnen eingegangen wird. Speziell die Karte 10 kann zusätzliche Schichten 18 haben, z.B. eine Klebefolie od. dgl., mit der die gesamte Einheit gegen 35 Umwelteinflüsse abgedichtet wird.

In der Karte 10 gemäß Figur 5 sind als mikrofluidische Komponenten ein Mikrokanal 11 sowie Zufluss/Abfluss-Kanäle 12 und 13 vorhanden, die u.a. zum Transport von Substanzen und/oder Reagenzien dienen. Wesentlich ist eine Aussparung 14 im Gehäuse 10, in die das Chip-Modul 15 gemäß Figur 1 oder Figur 2 in geeigneter Positionierung eingebracht ist. Die Aussparung 14 muss an die Verkapselung 5 des Chips 1 angepasst sein. Dabei kann eine radiale Symmetrie mit einer Achse senkrecht zur aktiven Fläche des Chips 1 und/oder eine planare Verkapselung 10 parallel zur aktiven Fläche des Chips 1 vorteilhaft sein.

Bei der Montage des Moduls 15 in die Aussparung 14 des ersten Gehäuses 10 muss eine flüssigkeitsdichte Verbindung zwischen der Oberfläche der Verkapselung 5 und einer Schicht 19 aus einem Material, das mikrofluidischen Komponenten, wie Einlass 12 und Auslass 13 trägt, gewährleistet sein. Dies kann durch Hinzunahme von Hilfsmitteln wie Klebstoffe oder doppelseitige Klebebänder 17 erreicht werden. In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform kann auf die Hilfsmittel verzichtet werden, indem ein elastisches Verkapselungsmaterial 5 verwendet wird. Im Betrieb der Analyseeinrichtung wird die elastische Verkapselung 5 an das Material der Schicht 19, das die mikrofluidischen Elemente des ersten Gehäuses 10 trägt, gepresst, so dass der Kanal 11 mit Einlass 12 und Auslass 13 abgedichtet werden. Das Anpressen kann z.B. durch einen Aktuator im zweiten Gehäuse erfolgen.

Das gesamte Chip-Modul 15 bzw. 15' entsprechend den Alternativen gemäß Figur 1 oder Figur 2 einschließlich Silizium-Chip 1 mit sensitiver Fläche 2 ist also derart in den Grundkörper, insbesondere Kartenkörper 10 in Figur 5, eingefügt, dass die Anordnung nach außen hin hinreichend dicht ist, einen Zufluss bzw. Eintrag von zu analysierenden Substanzen erlaubt und nur die aktive Fläche des Chips 1 mit den zu analysierenden Substanzen in Wechselwirkung kommen kann. Um ein vollständiges Benetzen der sensitiven Chipfläche 2 beim Betrieb zu gewährleisten, d.h. um das Einschließen von Luftblasen, besonders

im Kanal 11, zu vermeiden, ist es wichtig, dass das Verhältnis von Höhe des Spaltes im Mikrokanal 11 zwischen Chip 1 und der Schicht 19, welche die Kanäle mit Ein- und Auslässen 12, 13 trägt, zum Durchmesser der sensiblen Fläche 2 des Chips 1 5 kleiner 1:5 ist bzw. der Spalt 11 typischerweise kleiner 200 µm ist.

Der angegebene Spalt von kleiner 200 µm ist von Vorteil bei diffusionskontrollierten Reaktionen, z.B. einer DNA-Hybridisierung, auf der sensiblen Fläche 2 des Chips 1. Durch Anströmen der Reaktionspartner, die z. B. in der Probenflüssigkeit gelöst sind, in dünner Schicht über der reaktiven, sensiblen Chipfläche 2 können diese verglichen mit reiner Diffusion in höherer Konzentration an der Oberfläche 15 des Chips 1 angeboten werden, was zu einer Beschleunigung der Reaktion führt.

In Figur 6 ist eine Anordnung als Alternative zu Figur 5 dargestellt, die aus einem Kartenkörper 20 ohne interne fluidische Komponenten und in diesem Fall auch ohne elektrische 20 Funktionen besteht. Auf den Kartenkörper 20 ist der Chip 1 mit nach oben orientierter sensibler Fläche 2 kontaktiert.

In Abweichung zu Figur 5 wird in Fig. 6 eine partiell „wiederverwendbare“ Durchflusszelle verwendet. Damit erfolgt die elektrische Abfrage sowie die Probenzufuhr und -abfuhr von Fluiden von außen. In gleicher Weise kann natürlich auch das Chip-Modul 15 gemäß Fig. 1 mit einer wiederverwendbaren Durchflusszelle, aber dann jedoch mit vorteilhaften elektrischen Rückseiten-Kontaktierung betrieben werden. 30

Der Kartenkörper 20 bildet in Figur 6 das erste Gehäuse, wo bei die Mess- und Analysefunktion im oberen Teil als zweites Gehäuse realisiert wird. Die fluidischen und elektrischen 35 Komponenten sind im oberen Teil zu finden.

In Figur 6 ist auf dem Grundkörper 20, der zusammen mit dem Modul die Chipkarte als Applikator realisiert, das Oberteil 25, das Träger von Zu- und Abflusskanälen 22 und 23 ist, so aufgesetzt, dass ein sogenannter Kontaktkopf gebildet ist.

5 Das Oberteil 25 als Kontaktkopf hat federnd aufsetzbare elektrische Kontakte 26 und es sind weiterhin Dichtmittel, wie beispielsweise ein Dichtring 24, vorhanden. Der Dichtring 24 dient zur Gewährleistung der Dichtigkeit im fluidischen Bereich 21 zwischen Oberteil und sensitiver Fläche 2 des Chips 10 1 bei den federnd aufgesetzten Kontakten 26 des Kontaktkopfes 25 zur elektrischen Durchkontaktierung des Chips 1.

Im Applikator 20 der Figur 6 ist analog zur Figur 5 das Modul gemäß Figur 2 mit dem Silizium-Chip 1 eingepasst, wobei - im 15 Gegensatz zu Figur 2 zwecks Verdeutlichung des Prinzips der Flip-Chip-Technologie - die sensitive Chipfläche 2 auch bei hier angewandter Flip-Chip-Technologie wiederum nach oben zeigt. Der Sensor-Chip 1 ist dabei einschließlich Träger im Kartenkörper 20 eingepasst.

20 Für letzteren Zweck können weitere Hilfsmittel der Flip-Chip-Technologie, wie z.B. ein PI-Ring 27, ein sog. Underfill 29 und ein sog. Bump 28, zum Abdichten und Einhalten der Maßhaltigkeit der Chip-Position, vorhanden sein. Diese technologischen Hilfsmittel haben sich in der Halbleitertechnologie bewährt und gewährleisten die erforderliche Qualität bei der Konfektionierung der Sensor-Chips, wenn insbesondere die Fluidik an der Sensorfläche beherrscht werden soll.

30 Wesentlich bei Figur 6 ist im vorliegenden Zusammenhang, dass das separate Oberteil 21 erst zur Messung auf den Grundkörper 20 aufgesetzt wird und dann in diesem applizierten Zustand gleichermaßen die fluidische Verbindung einerseits und die elektrische Kontaktierung an den vorhandenen Durchkontaktierungen andererseits gewährleistet.

Die Karte 10 nach Figur 5 bzw. der Körper 20 nach Figur 6 bilden also jeweils einen separat austauschbaren, flachen Applikator mit einem ersten Gehäusen für die jeweiligen Messmodule. Zur Analyse und zum Auslesen der Messsignale werden 5 diese Applikatoren mit erstem Gehäuse in jeweils ein zweites Gehäuse eingeschoben, das beispielsweise Teil einer stationären Mess- und Analyseeinrichtung ist oder aber auch ein portables Gerät für lokal änderbare Messeinsätze sein kann.

10 In den Figuren 7 und 8 ist ein Applikator, bestehend aus Sensor-Modul 15 und erstem Gehäuse 60, dargestellt, der in ein zweites Gehäuse 80 zur Durchführung der Messung und zum Auslesen der Messwerte eingeschoben ist. Das im Einzelnen anhand der Figuren 1, 4, 4A beschriebene Sensor-Modul 15 ist mit 15 seiner Funktions-Fläche einem Fluidkanal 11 zugewandt, in den über einen Kanal 110 Mess- und Reagenzlösungen eingebracht werden. Die Reagenzlösung wird *in situ* mit einem über einen Eingang 12 zugeführten Lösungsmittel aus vorportionierten festen Reagenzien 16, 16', 16'' erzeugt. Die Mess- und Reagenzlösungen gelangen über einen Ausgang 13 in das zweite Gehäuse 80 zwecks Entsorgung.

20

Letztere Anordnung ist im Wesentlichen Gegenstand einer parallelen Anmeldung mit gleichem Prioritätsdatum (DE-25 AZ 101 11 457.5-52 vom 09.03.2001), auf deren Offenbarung ausdrücklich verwiesen wird

In Figur 7 ist dem Sensor-Modul 15 mit zugehörigen Kontakten rückseitig im zweiten Gehäuse 80 ein Peltierelement 30 zur 30 Thermostatisierung, insbesondere Kühlung, der Chipfläche zugeordnet, so dass bei definierten Temperaturen gearbeitet werden kann bzw. eine schnelle Wärmeabfuhr bei Abkühlungsprozessen von hohen Temperaturen, z.B. 90°C, auf niedrigere Temperaturen, z.B. 30°C, gewährleistet ist. Aufgrund der sehr 35 gut wärmeleitfähigen Materialien Silizium und Kupfer/Gold sowie der geringen Schichtdicken (ca. 180 µm Silizium; 50 µm Kupfer/Gold) ist ein ausgezeichneter Wärmeübergang gewähr-

leistet. Für das Peltierelement 30 ist ein Kühlblech 31 vorgesehen und es sind weiterhin elektrische Klemmkontakte 33 zum Auslesen der Chipinformation vorgesehen. Durch Anpressen des Peltierelementes 30 an das Sensor-Modul 15 kann neben der Verbesserung des Wärmeübergangs auch das oben im Einzelnen beschriebene Abdichten einer elastischen Verkapselung 5 des Moduls 15 an das die Mikrofluidikkanäle tragende Material der Schicht 19 erfolgen.

Letztere Anordnung kann vorteilhafterweise eingesetzt werden zur Amplifikation von DNA/RNA (Desoxyribonukleinsäure/Ribonukleinsäure) mittels einer exponentiellen Vervielfältigungs-Methode, der sog. PCR (Polymer Chain Reaction). Dazu werden die DNA/RNA-Probe sowie benötigte Reagenzien wie z.B. Nukleotidtriphosphate, Primär-DNA/RNA und Polymerase/Polymerase + reverse Transcriptase in Pufferlösung über die mikrofluidischen Kanäle der sensiblen Fläche des Sensorchips zugeführt. Besonders vorteilhaft ist hierbei die Immobilisierung der DNA/RNA Probe auf der sensiblen Fläche des Chip. Dies kann z.B. mittels Hybridisierung an komplementärer Fänger-DNA, die auf dem Chip z.B. in Form von Arrays gebunden ist, erfolgen. Der Reaktionsraum, d.h. der Raum über der sensiblen Fläche des Chips mit einer Höhe von bis zu wenigen hundert μm , wird dann circa 20- bis 40-mal zwischen zwei Temperaturen, typischerweise zwischen 40°C und 95°C, zyklisiert. Bei dieser Anordnung kann der gesamte DNA/RNA-Vervielfältigungsprozess in wenigen Minuten durchgeführt werden.

Gemäß Figur 8 ist für letzteren Zweck im ersten Gehäuse 60 ein erster Reagenzkanal 61 vorhanden, der mit einem Wasser-einlass 62 verbunden ist. Weiterhin ist ein zweiter Reagenzkanal 61' vorhanden, der parallel zum ersten Reagenzkanal 61 verläuft und in der Darstellung der Figur 7 im Gegensatz zum Reagenzkanal 61 nicht gefüllt ist. Der zweite Reagenzkanal 61' ist mit einem zweiten Wassereinlass 62' verbindbar. Es können weitere parallelgeschaltete Reagenzkanäle 61'', ... mit Wassereinlässen 62'', ... vorgesehen sein, die jeweils

parallelgeschaltet sind, so dass insgesamt n Reagenzkanäle und n Wassereinlässe gebildet sind. Weiterhin ist ein Eingabepunkt 68 für die zu untersuchende Flüssigkeit vorhanden, von dem die Messprobe über einen Kanal 69 zum Sensor-Modul 15 5 transportiert wird, ohne vorher mit der Reagenzflüssigkeit in Kontakt kommen zu müssen. Schließlich ist ein Auslass 63 vorgesehen, über den nach dem Vorbeiströmen an der sensitiven Fläche 2 des Sensor-Moduls 15 die Flüssigkeit ausgebracht wird.

10

Alternativ können die verbrauchten Flüssigkeiten in einem entsprechenden Volumen, z.B. durch Erweiterung des Kanals oder Verlängerung des Kanals in Form eines Mäanders, des ersten Gehäuses verbleiben. Im Auslesegerät des zweiten Gehäuses 15 80 ist ein Wasserverteilungssystem mit Ventilen vorgesehen.

Das beschriebene Beispiel einer Analyseeinrichtung mit in ein Auslesegerät einschiebbaren Chipkarten als Messapplikatoren macht sich also die wesentlichen Komponenten und Verfahrensschritte der hinlänglich bekannten Chipkarten-Technologie zu-nutze. Zur Funktionsweise einer Chipkarte mit kombinierten elektrischen und fluidischen Komponenten sind folgende, wesentliche nichttriviale Veränderungen bzw. zusätzliche Merkmale vorgesehen:

25

- Eine modifizierte Verkapselung des Chips und der elektrischen Kontakte über Bonddrähte sorgt dafür, dass nur die chemisch-biologisch aktive Fläche des Chips von der Verkapselung frei bleibt.
- 30 - Die modifizierte Verkapselung des Sensor-Chips und der zugehörigen Bonddrähte weist eine definierte Geometrie auf.
- Die Verkapselung hat eine definierte Dicke, eine definierte laterale Ausdehnung sowie eine zumindest annähernd planare und/oder eine radialsymmetrische Oberfläche zum exakten Einfügen des Sensor-Chips in eine Chipkarte.

Zusammenfassend ist in Ergänzung zu obigen Beispielen zum chemisch-biologischen Messeinsatz der Chipkarten-Technologie noch folgendes herauszustellen: In allen Ausführungsformen erfolgt die Ausgestaltung der Anordnung aus Chipkarte mit 5 Funktionsvolumen derart, dass im Inneren und/oder an der Oberfläche der Karte mikrofluidische Komponenten und Funktionen integriert sind. Dadurch wird ermöglicht, dass Flüssigkeiten oder Gase in die Chipkarte eintreten können und im Inneren oder an der Oberfläche der Chipkarte transportiert und 10 im Bereich des Silizium-Chips der aktiven Fläche des Chips zur Verfügung stehen. Hier erfolgt die Messung, wonach die Flüssigkeiten oder Gase im Bereich des Silizium-Chips anschließend von der aktiven Fläche des Chips weggeführt und die Chipkarte verlassen können. Gegebenenfalls können Substanzen 15 im Inneren oder an der Oberfläche der Chipkarte gelagert werden bzw. dort nach Benutzung verbleiben.

Wesentlich ist die Aussparung in der Chipkarte zur Aufnahme des Chip-Moduls derart, dass eine sichere mikrofluidische 20 Verbindung zwischen Fluidikkanälen der Plastik-Karte und der aktiven, d.h. sensitiven Fläche des Chips ermöglicht wird und keine äußeren Einflüsse die Messung stören können.

Abhängig von der benötigten Lage der mikrofluidischen Komponenten kann die Chipkarte aus einer oder mehreren Komponenten oder Schichten bestehen, die durch bekannte Verbindungsmethoden wie Kleben, Schweißen, Laminieren od. dgl. zusammengefügt werden.

30 Die Komponenten für die mikrofluidischen Funktionen können mit unterschiedlichsten Verfahren erzeugt werden, wie Fräsen, Stanzen, Prägen, Spritzgießen, Laserabtrag od. dgl..

Der Applikator selbst kann aufgrund von bestimmten Anforderungen bezüglich beispielsweise der chemischen Beständigkeit 35 oder der Temperatur-Belastbarkeit aus unterschiedlichsten Materialien bestehen und so an die aktuellen Anforderungen an-

angepasst werden. Dazu kann weitestgehend auf das Know-how der Kartentechnologie zurückgegriffen werden.

Es ist somit eine Analyseeinrichtung geschaffen, die außen in
5 der biochemischen Analytik, auch insbesondere für den Einsatz
in der medizinischen Diagnostik, der Forensik, für die Le-
bensmittelüberwachung sowie für die Umweltmesstechnik in
vielfältiger Weise einsetzbar ist. Die dezentrale Anwendung
10 von Applikator und Auslesegerät erlaubt insbesondere in der
Klinik und beim niedergelassenen Arzt eine zeitsparende kos-
tengünstige Vor-Ort-Untersuchung von z.B. Blut, Liquor, Spei-
chel und Abstrichen nach z.B. Erregern von Infektionskrank-
heiten. Dabei kann, falls erforderlich, nicht nur eine einfa-
15 che Typisierung der Keime, sondern beispielsweise auch die
Bestimmung etwaiger Antibiotikaresistenzen erfolgen, was die
Qualität der Therapie deutlich verbessert und damit die
Krankheitsdauer und -kosten reduzieren kann.

Neben der Diagnose von Infektionskrankheiten eignet sich das
20 Diagnosesystem in der Medizin z.B. auch zur Blutgas/Blut-
elektrolytanalyse, zur Therapiekontrolle, zur Früherkennung
von Krebs sowie zur Bestimmung genetischer Prädispositionen.

Für alle angegebenen Zweckbestimmungen kann der Applikator
25 als autarke Einheit ausgebildet sein, bei der im Applikator-
gehäuse eine Spannungsquelle, eine vereinfachte Auswerte-
elektronik und ein Display vorhanden ist.

Patentansprüche

1. Modul für eine Analyseeinrichtung, insbesondere zur dezentralen biochemischen Analytik, mit einem Sensor-Chip (1), der
5 eine sensitive Fläche (2) hat, wobei der Chip (1) einschließlich seiner elektrischen Kontakte (2^I, ... 2^{VII}), auf einem Träger (3) mit zugehörigen Kontaktfeldern (3^I, ... 3^{VIII}) eine Verkapselung (5) mit Kontaktverbindung zwischen den Kontakten (2^I, ... 2^{VII}), und den Kontaktfeldern (3^I, ..., 10 3^{VIII}) aufweist derart, dass von außen elektrische Zugänge und/oder Abgriffe vorhanden sind, dass aber die sensitive Fläche (2) des Chips (1) für ein Fluid zugänglich bleibt.
2. Modul nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Höhe der Verkapselung (5) über der Oberkante des Chips (1) zum größten Durchmesser der sensitiven Fläche des Chips kleiner 1:5 ist.
15
3. Modul nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verkapselung (5) des Chips (1) eine definierte laterale Ausdehnung aufweist um den Fluidik-zu- und -abfluss abzudichten.
20
4. Modul nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Verkapselung (5) elastisch ist, wodurch der Fluidikzufluss und Fluidabfluss ohne Zuhilfenahme von weiteren Mitteln abdichtbar ist.
25
5. Modul nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrischen Kontakte (2^I, ... 2^{VII}), als sog. Bond-Pads des Chips (1) im Bereich der Ecken des Chips (1) liegen.
30
6. Modul nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verkapselung (5) eine zumindest annähernd planare und/oder radialsymmetrische Oberfläche (100, 101) aufweist.
35

7. Modul nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Ausbildung in Chipkarten-Technologie.

5

8. Modul nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein metallisches Trägerband (3) der Stärke <100µm, insbesondere 50µm, ist und dass die Kontaktfelder kunststoffverstärkte Metallkontakte (3^I, 10 ..., 3^{VIII}) sind.

9. Modul nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Chip (1) auf dem Trägerband (3) in Draht-Bond-Technologie montiert ist.

15

10. Modul nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Chip (1) auf dem Trägerband (3) in Flip-Chip-Technologie montiert ist.

20

11. Applikator als Austauschteil einer Analyseeinrichtung, mit einem Modul nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 2 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Modul (15) Teil eines ersten Gehäuses (10, 20) ist mit Mitteln zum Zufluss (12, 22) und Abfluss (13, 23) für 25 Fluide zur sensiblen Fläche (2) des Chips (1).

12. Applikator nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Höhe des im Betrieb mit Fluiden gefüllten Spaltes über der sensiblen Fläche (2) des Chips (1) zum größten Durchmesser der sensiblen Fläche des Chips kleiner 1 zu 5 ist.

13. Applikator nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der im Funktionsbetrieb mit Fluiden gefüllte Spalt (11, 21) über der sensiblen Fläche (2) des Chips (1) kleiner als 200µm ist.

14. Applikator nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass Modul (15) und erstes Gehäuse (10, 20) in flacher Bauform nach Art einer Chipkarte ausgebildet sind derart, dass in der Karte (10, 20) mikrofluidische Komponenten (11, 12, 13, 21) und Funktionen integriert sind.

15. Applikator nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Chipkarte (10, 20) derart mit mikrofluidischen Komponenten (11, 12, 13, 21) versehen ist, dass Flüssigkeiten und/oder Gase zu bzw. von der aktiven Fläche (2) des Chips (1) zu- und wegführbar sind.

16. Applikator nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass in der Chipkarte (10, 20) Feststoffe und/oder Flüssigkeiten und/oder Gase lagerbar sind.

17. Applikator nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass eine mikrofluidische Verbindung (11, 12, 13, 21) zwischen den Kanälen der Karte (10, 20) und der aktiven Fläche des Chips (1) besteht.

18. Applikator nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das als Karte ausgebildete erste Gehäuse (10, 20) aus einer oder mehreren Schicht(en) besteht.

19. Applikator nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass das als Karte ausgebildete erste Gehäuse (10, 20) lokal aus unterschiedlichen Materialien besteht.

20. Applikator nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass im ersten

Gehäuse (10, 20) eine Spannungsquelle, eine Auswerteelektronik und/oder ein Display integriert sind.

21. Analyseeinrichtung mit einem Applikator, insbesondere für
5 dezentrale Messungen, nach einem der Ansprüche 11 bis 18, wo-
bei der Applikator ein Modul nach Anspruch 1 oder einem der
weiteren vorhergehenden Ansprüche 2 bis 10 und ein erstes Ge-
häuse (10, 20, 60) enthält und wobei Flüssigkeiten und/oder
10 Gase in das erste Gehäuse (10, 20, 60) eintreten, in dessen
Inneren oder an dessen Oberfläche transportiert und im Be-
reich des Sensor-Chips (1) der aktiven Fläche (2) des Chips
(1) zugeführt werden, dadurch gekenn-
zeichnet, dass ein zweites Gehäuse (80) mit einer
15 Auswerteeinheit vorhanden ist, in das der Applikator mit
erstem Gehäuse (10, 20, 60) zur Durchführung des Analysevor-
gangs und zum Auslesen von Messdaten einbringbar ist.

22. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21, wobei der Applika-
tor eine Chipkarte ist, dadurch gekenn-
20 zeichnet, dass in das zweite Gehäuse (80) die Chip-
karte (10, 20) zur Durchführung der Analyse und zum Auslesen
von Messdaten einschiebbar ist.

23. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21 oder 22, da-
25 durch gekennzeichnet, dass bei der
Durchführung der Analyse und beim Auslesen der Messdaten über
das zweite Gehäuse (80, 90) die Flüssigkeiten und/oder Gase
zwischen Applikator mit ersten Gehäuse (10, 20), und dem
zweiten Gehäuse (80) transferierbar sind.

30 35 24. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21, dadurch
gekennzeichnet, dass Mittel vorhanden sind,
um die elastische Verkapselung (5) des Moduls (15) an Aussparungen (14) im ersten Gehäuse (10) anzupressen.

25. Analyseeinrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 24,
dadurch gekennzeichnet, dass Mittel

zur Einstellung einer definierten Temperatur an der Sensorfläche (2) des Sensor-Chips (1), insbesondere zur Kühlung, vorhanden sind.

- 5 26. Analyseeinrichtung nach Anspruch 25, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass zur Thermostatisierung, insbesondere Kühlung, des Sensor-Chips (1) ein Peltierelement (30) im zweiten Gehäuse (70, 80) vorhanden ist.
- 10 27. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21, g e k e n n - z e i c h n e t durch einen Einsatz in der biochemischen Analytik.
- 15 28. Analyseeinrichtung nach Anspruch 27, g e k e n n - z e i c h n e t durch einen Einsatz in der DNA-Analyse.
- 20 29. Analyseeinrichtung nach Anspruch 27, g e k e n n - z e i c h n e t in der Anwendung zur Beschleunigung der Abkühlphase in der PCR-Technik.
- 25 30. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21, g e k e n n - z e i c h n e t durch einen Einsatz in der Lebensmittelüberwachung.
- 30 31. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21, g e k e n n - z e i c h n e t durch einen Einsatz in der Umweltmesstechnik.
- 35 32. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21, g e k e n n - z e i c h n e t durch einen Einsatz in der Forensik.
33. Analyseeinrichtung nach Anspruch 21, g e k e n n - z e i c h n e t durch einen Einsatz in der medizinischen Diagnostik.

25

34. Analyseeinrichtung nach Anspruch 31, gekennzeichnet durch einen Einsatz bei der Blutgas-/Blutelektrolyt-Analyse.

1/5

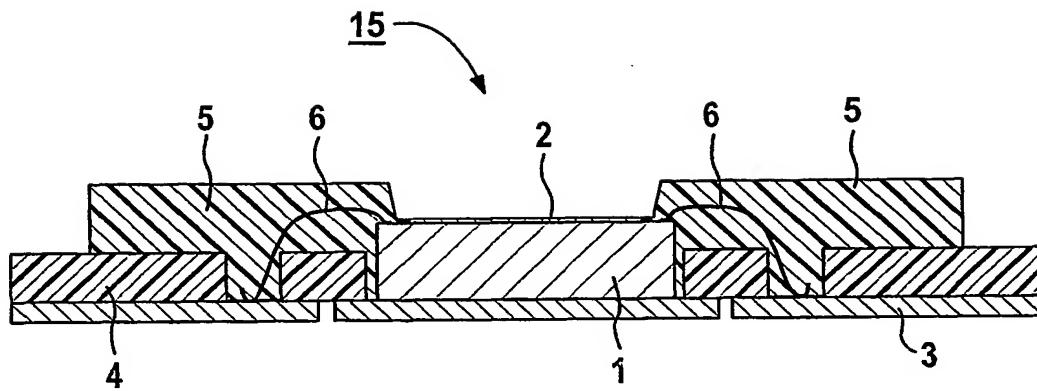


FIG 1

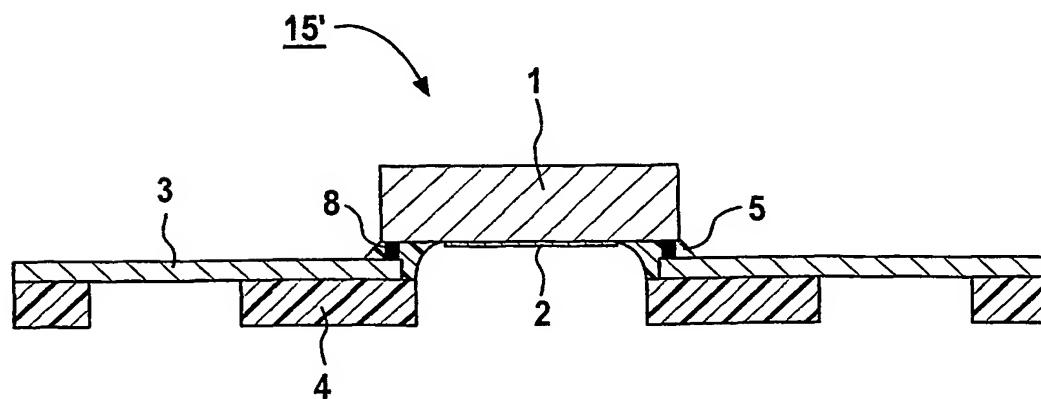


FIG 2

2/5

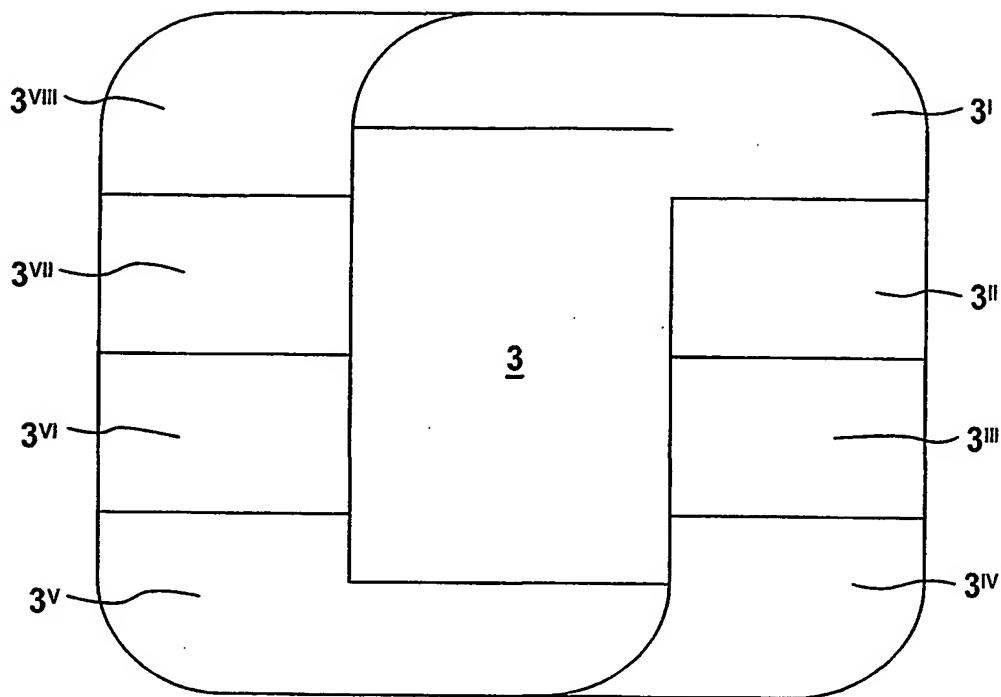


FIG 3

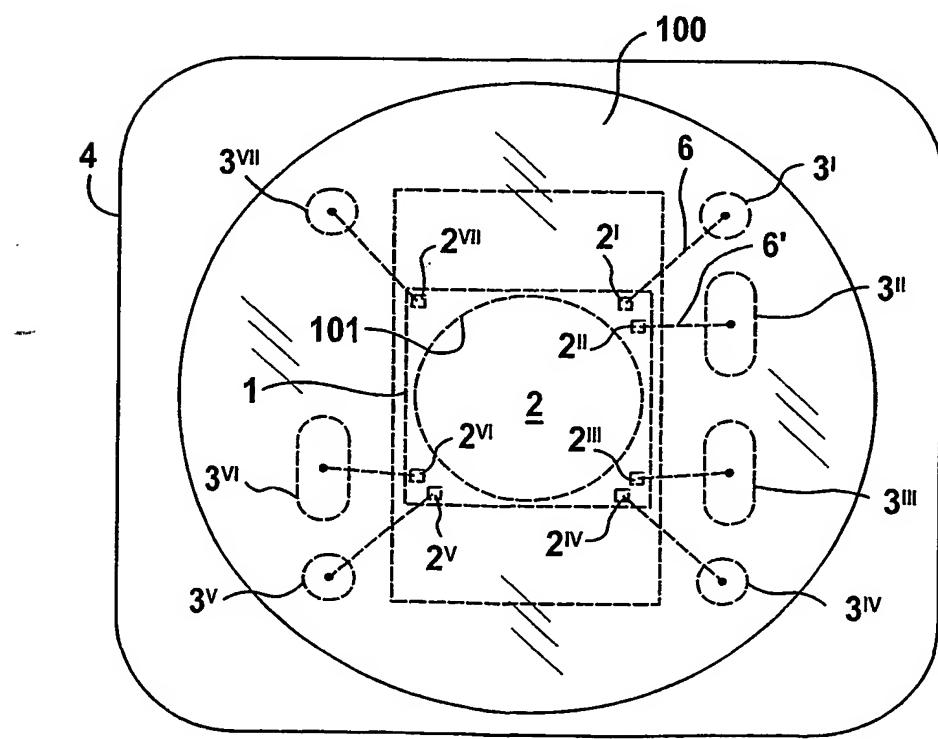


FIG 4

3/5

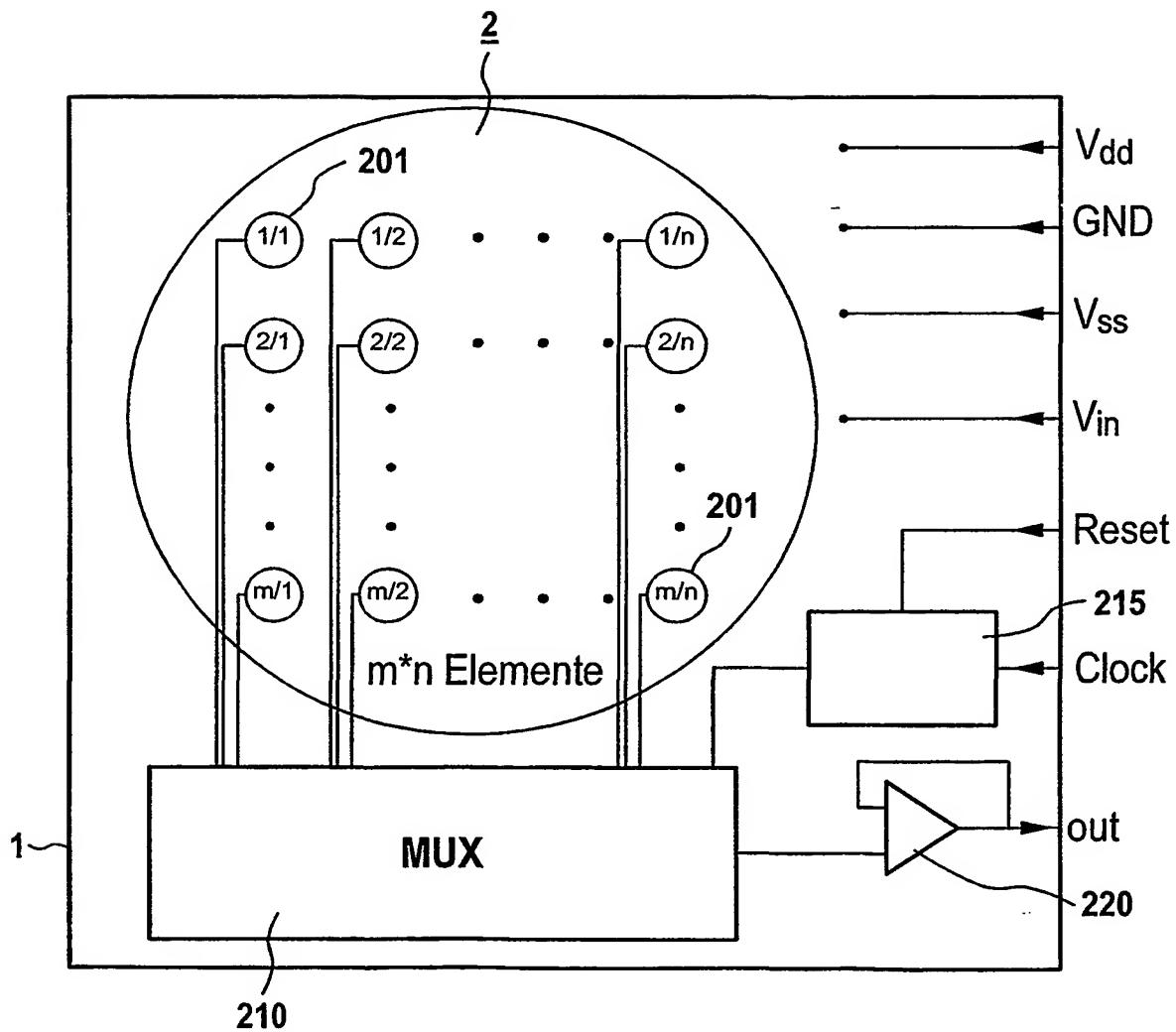
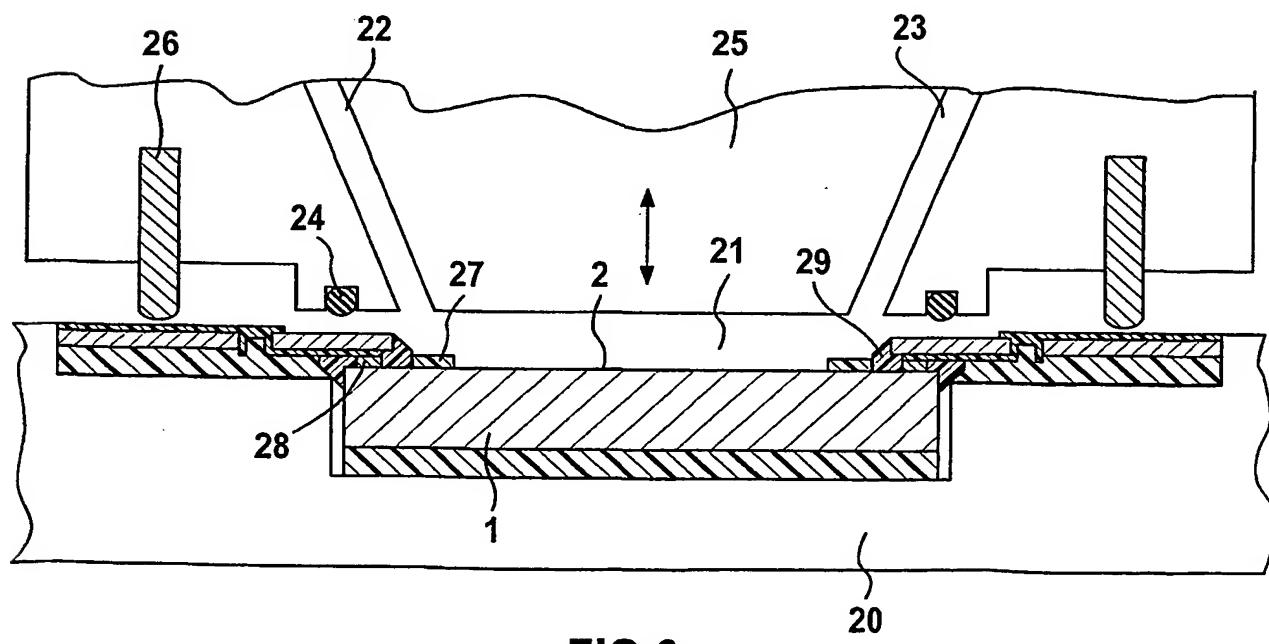
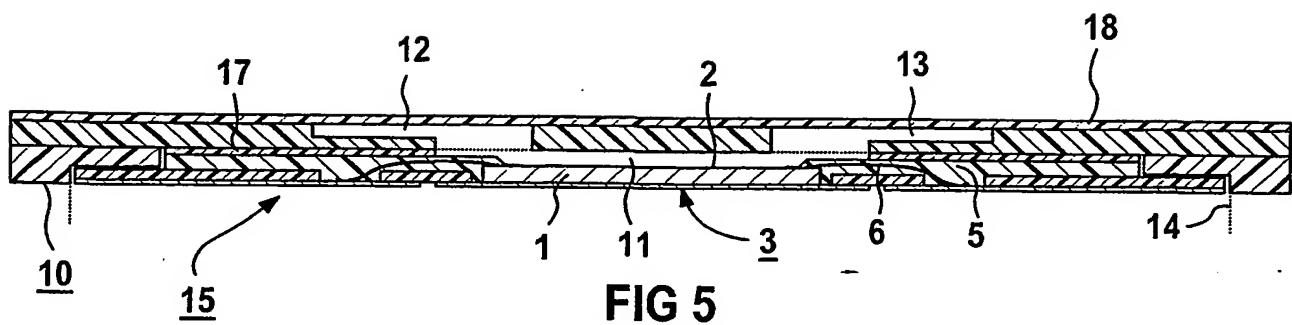


FIG 4A

4/5



5/5

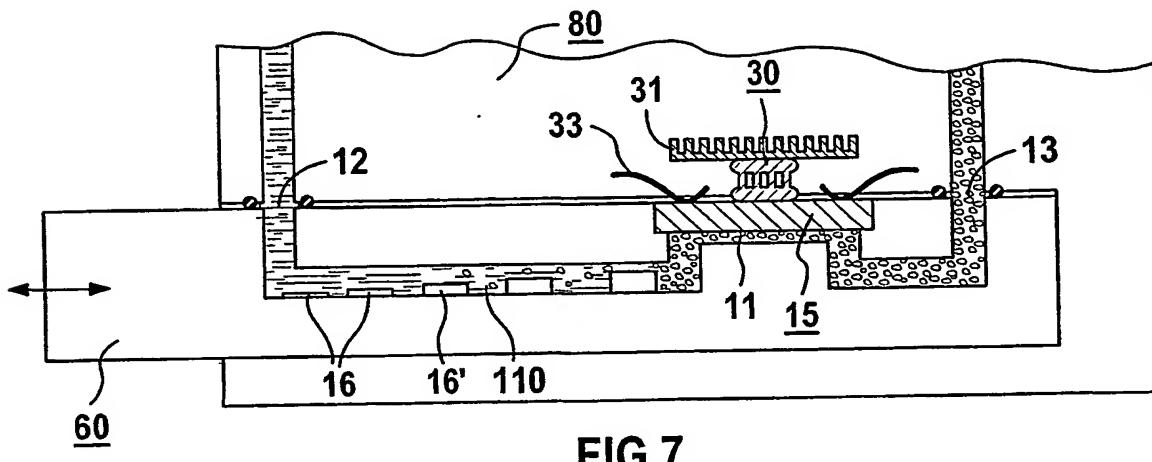


FIG 7

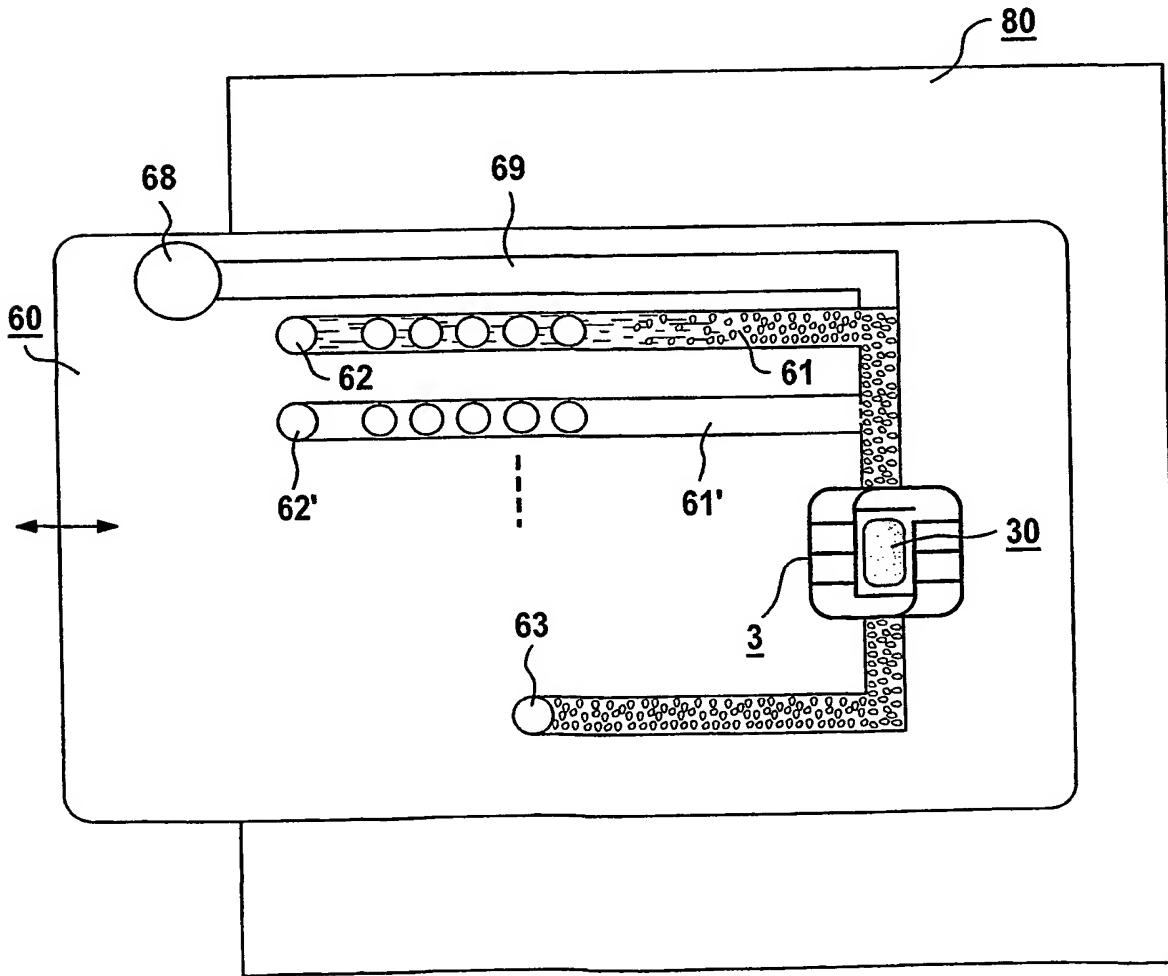


FIG 8

VIII-2-1	<p>Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten</p> <p>Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist:</p> <p>Name:</p>	<p>in bezug auf diese internationale Anmeldung</p> <p>SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:</p>
VIII-2-1 (ii)		SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, GUMBRECHT, Walter
VIII-2-1 (ii)		SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, STANZEL, Manfred
VIII-2-1 (ii)		SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, WÖSSLER, Manfred
VIII-2-1 (ii)		SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ZAPF, Jörg
VIII-2-1 (ix)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/073153 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 33/487, H01L 21/58**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE02/00836**

(22) Internationales Anmeldedatum: **8. März 2002 (08.03.2002)**

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 11 458.3 9. März 2001 (09.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

(72) Erfinder; und

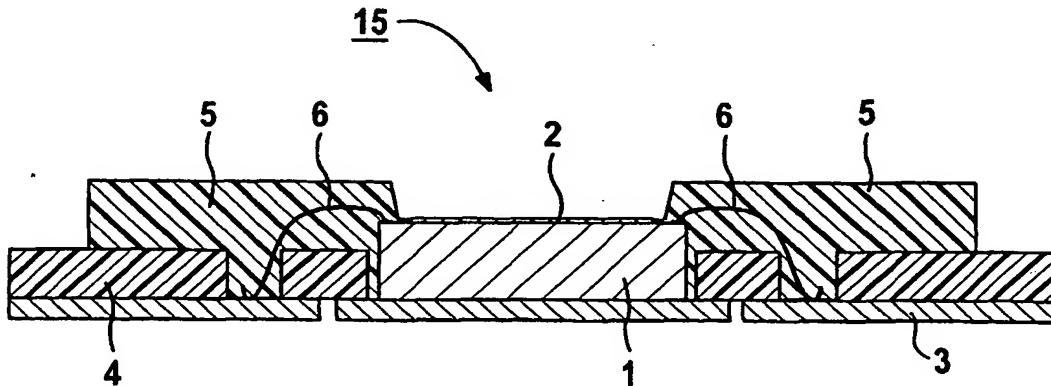
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GUMBRECHT, Walter** [DE/DE]; In der Röte 1, 91074 Herzogenaurach (DE). **STANZEL, Manfred** [DE/DE]; Taunusstr. 100, 91056 Erlangen (DE). **WOSSLER, Manfred** [DE/DE]; Aidenbachstr. 142a, 81479 München (DE). **ZAPF, Jörg** [DE/DE]; Dalandstr. 1, 81927 München (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT**; Postfach 22 16 34, 80506 München (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** MODULE FOR AN ANALYSIS DEVICE, APPLICATOR AS AN EXCHANGE PART OF THE ANALYSIS DEVICE AND ANALYSIS DEVICE ASSOCIATED THEREWITH

(54) **Bezeichnung:** MODUL FÜR EINE ANALYSEEINRICHTUNG, APPLIKATOR ALS AUSTAUSCHTEIL DER ANALYSEEINRICHTUNG UND ZUGEHÖRIGE ANALYSEEINRICHTUNG



WO 02/073153 A3
(57) **Abstract:** The invention relates to an analysis device especially an analysis device used in biochemical analyses comprising a sensor-chip in a first housing, wherein the sensor-chip is part of a module consisting of a chip support, a chip and electric contacts between the chip and the chip support. The chip (1) is encapsulated (5) in such a way that the electric contacts (3, 3', ..., 3VIII) are insulated and the sensitive surface (2) of the sensor-chip (1) remains accessible for a fluid. The module (15) and the first housing form an exchangeable applicator (10, 20, 60) which is inserted into a second housing (80) with an evaluation unit for analysis of and for reading the measured data. The applicator is advantageously designed as a chip card (10) and integrated into the microfluidic components and/or functions.

(57) **Zusammenfassung:** Bei einem Analysegerät, insbesondere zur dezentralen biochemischen Analytik, mit einem Sensor-Chip in einem ersten Gehäuse, ist der Sensor-Chip Teil eines Moduls, bestehend aus Chipträger, Chip und elektrischen Kontakten zwischen Chip und Chipträger. Eine Verkapselung (5) des Chips (1) ist derart gestaltet, dass die elektrischen Kontakte (3, 3', ..., 3VIII) isoliert sind, die sensible Fläche (2) des Sensor-Chips (1) aber für

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** CA, JP, US.

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:** 3. April 2003

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten CA, JP, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/IL 02/00836A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/487 H01L21/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N H01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 003 035 A (MICRONAS INTERMETALL GMBH) 24 May 2000 (2000-05-24) column 3, line 44 -column 4, line 9; figures 3,4 column 8, line 35 - line 51 column 3, line 44 - line 53 ---	1-20
Y	WO 98 27411 A (MAYER FELIX ;OLIVIER PAUL (CH); LAB FUER PHYSIKALISCHE ELEKTRO (CH) 25 June 1998 (1998-06-25) page 7, line 21 -page 8, line 18; figure 1 page 14, line 1 - line 4 ---	21-34
X	US 6 140 144 A (MASSOUD-ANSARI SONBOL ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31) column 6, line 22 -column 7, line 29; figure 2 ---	1-10
X	US 6 140 144 A (MASSOUD-ANSARI SONBOL ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31) column 6, line 22 -column 7, line 29; figure 2 ---	1-10
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 December 2002

Date of mailing of the International search report

08/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Komenda, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 02/00836

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 367 432 A (PLESSEY OVERSEAS) 9 May 1990 (1990-05-09) abstract; figures 5-9 -----	1-10
X	US 4 514 276 A (COVINGTON ARTHUR K ET AL) 30 April 1985 (1985-04-30) page 4, line 8 - line 45; figures 1-3 -----	1-10
Y	WO 00 52457 A (HELIX BIOPHARMA CORP) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application page 3, line 18 -page 4, line 10; figures 1-8 page 10, line 24 -page 14, line 19 -----	21-34
Y	LAU J H: "Flip Chip Technologies" , FLIP CHIP TECHNOLOGIES, XX, XX, PAGE(S) 260-261 XP002148418 the whole document -----	21-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/00836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 1003035	A 24-05-2000	DE 19852967 A1			18-05-2000
		EP 1003035 A2			24-05-2000
		US 6413474 B1			02-07-2002
WO 9827411	A 25-06-1998	AT 214476 T			15-03-2002
		AU 5186098 A			15-07-1998
		WO 9827411 A1			25-06-1998
		DE 59706639 D1			18-04-2002
		EP 0946861 A1			06-10-1999
		US 6351390 B1			26-02-2002
US 6140144	A 31-10-2000	AU 4053697 A			25-02-1998
		WO 9805935 A1			12-02-1998
EP 0367432	A 09-05-1990	GB 2224356 A			02-05-1990
		EP 0367432 A1			09-05-1990
		JP 2243952 A			28-09-1990
US 4514276	A 30-04-1985	GB 2111215 A			29-06-1983
		DE 3271749 D1			24-07-1986
		EP 0078590 A1			11-05-1983
WO 0052457	A 08-09-2000	AU 5646800 A			21-09-2000
		WO 0052457 A1			08-09-2000
		US 6300141 B1			09-10-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

/DE 02/00836

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 GO1N33/487 H01L21/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 GO1N H01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 003 035 A (MICRONAS INTERMETALL GMBH) 24. Mai 2000 (2000-05-24) Spalte 3, Zeile 44 -Spalte 4, Zeile 9; Abbildungen 3,4 Spalte 8, Zeile 35 - Zeile 51 Spalte 3, Zeile 44 - Zeile 53 ---	1-20
Y	WO 98 27411 A (MAYER FELIX ;OLIVIER PAUL (CH); LAB FUER PHYSIKALISCHE ELEKTRO (CH) 25. Juni 1998 (1998-06-25) Seite 7, Zeile 21 -Seite 8, Zeile 18; Abbildung 1 Seite 14, Zeile 1 - Zeile 4 ---	21-34
X	WO 98 27411 A (MAYER FELIX ;OLIVIER PAUL (CH); LAB FUER PHYSIKALISCHE ELEKTRO (CH) 25. Juni 1998 (1998-06-25) Seite 7, Zeile 21 -Seite 8, Zeile 18; Abbildung 1 Seite 14, Zeile 1 - Zeile 4 ---	1-10
X	US 6 140 144 A (MASSOUD-ANSARI SONBOL ET AL) 31. Oktober 2000 (2000-10-31) Spalte 6, Zeile 22 -Spalte 7, Zeile 29; Abbildung 2 ---	1-10
		-/-

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

23. Dezember 2002

08/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Komenda, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/00836

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 367 432 A (PLESSEY OVERSEAS) 9. Mai 1990 (1990-05-09) Zusammenfassung; Abbildungen 5-9 ---	1-10
X	US 4 514 276 A (COVINGTON ARTHUR K ET AL) 30. April 1985 (1985-04-30) Seite 4, Zeile 8 - Zeile 45; Abbildungen 1-3 ---	1-10
Y	WO 00 52457 A (HELIX BIOPHARMA CORP) 8. September 2000 (2000-09-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 18 -Seite 4, Zeile 10; Abbildungen 1-8 Seite 10, Zeile 24 -Seite 14, Zeile 19 ---	21-34
Y	LAU J H: "Flip Chip Technologies" , FLIP CHIP TECHNOLOGIES, XX, XX, PAGE(S) 260-261 XP002148418 das ganze Dokument ---	21-34

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröfie

zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

DE 02/00836

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1003035	A	24-05-2000	DE EP US	19852967 A1 1003035 A2 6413474 B1	18-05-2000 24-05-2000 02-07-2002
WO 9827411	A	25-06-1998	AT AU WO DE EP US	214476 T 5186098 A 9827411 A1 59706639 D1 0946861 A1 6351390 B1	15-03-2002 15-07-1998 25-06-1998 18-04-2002 06-10-1999 26-02-2002
US 6140144	A	31-10-2000	AU WO	4053697 A 9805935 A1	25-02-1998 12-02-1998
EP 0367432	A	09-05-1990	GB EP JP	2224356 A 0367432 A1 2243952 A	02-05-1990 09-05-1990 28-09-1990
US 4514276	A	30-04-1985	GB DE EP	2111215 A 3271749 D1 0078590 A1	29-06-1983 24-07-1986 11-05-1983
WO 0052457	A	08-09-2000	AU WO US	5646800 A 0052457 A1 6300141 B1	21-09-2000 08-09-2000 09-10-2001